

PANORAMA DE INVESTIGACIÓN EN
INGENIERÍA BIOMÉDICA 2015

PANORAMA DE INVESTIGACIÓN EN
INGENIERÍA BIOMÉDICA 2015

C.O.S. Sorzano

C.O.S. Sorzano
2015

Copyright © 2015 by C.O.S. Sorzano



Licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0

Usted es libre para:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato
Bajo los siguientes términos:

Atribución — Usted debe darle crédito a esta obra de manera adecuada, proporcionando un enlace a la licencia, e indicando si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo del licenciente.

No Comercial — Usted no puede hacer uso del material con fines comerciales.

Sin Derivar — Si usted mezcla, transforma o crea nuevo material a partir de esta obra, usted no podrá distribuir el material modificado.

ISBN 978-1-326-41806-9

Contenidos

Prólogo	ix
<i>Médecus Frustatus</i>, especie en extinción, o el arte de la imagen médica (D. Moratal)	1
Desarrollo de nuevas aleaciones de titanio para aplicaciones biomédicas (V. Amigó)	5
Ingeniería biomédica e innovación tecnológica en el sistema sanitario (M. Desco)	9
Arritmias, fármacos y ecuaciones: avanzando hacia la cardiología computacional (J.M.Ferrero)	13
Neuroimagen en la investigación de la Enfermedad de Alzheimer (J.D. Gispert)	17
Técnicas que mejorarán la capacidad de entender y curar las enfermedades (J.L. Jorcano).....	21
Instrumentación para el análisis de gases y volátiles en biomedicina (S. Marco)	25
Técnicas de guiado por imagen en tratamientos complejos (J. Pascau)	29
Imágenes y reconocimiento de patrones para el diagnóstico hematológico (J. Rodellar)	33
Visualizando máquinas macromoleculares (C.O.S. Sorzano).....	37
Imagen Molecular Preclínica (J.J. Vaquero)	41

Prólogo

En la segunda mitad del siglo XVIII y principios del XIX se vivió una profunda revolución tecnológica a través de la máquina de vapor que transformó intensamente la forma de vivir de las personas de la época, transformó las ciudades, las relaciones económicas, la política y, en general, la sociedad. Esa revolución industrial fue seguida por un largo periodo (alrededor de 100 años) en el que los cambios iniciados en los siglos anteriores continuaron perfeccionándose y permeando cada aspecto de nuestra forma de vida.

En el primer tercio del Siglo XX, fueron los transportes los que fueron ampliamente evolucionados. Tanto en su aspecto de transporte a largas distancias con la introducción de la aviación como en su aspecto de incrementar exponencialmente la movilidad con la irrupción del automóvil y la creación de una densa red de transporte terrestre por carretera. De nuevo, esta revolución del transporte modificó profundamente la configuración de nuestras ciudades y nuestro modo de vida.

En la segunda mitad del Siglo XX, fue el turno de las tecnologías de la información y las comunicaciones. La invención del transistor y su posterior aplicación a la electrónica, junto con los avances tecnológicos en comunicaciones, han transformado nuestro mundo desde sus raíces. Posteriormente, la conectividad ofrecida por Internet ha cambiado la forma en que accedemos a la información y nos relacionamos, cambiando incluso nuestro concepto de vida privada. Aún nos encontramos en este proceso de transformación, y sus consecuencias sociales aún están por determinar aunque algunas de ellas comienzan a ser aparentes.

En cualquier caso, en esta secuencia de profundas transformaciones sociales debido a avances tecnológicos detectamos un patrón

constante: “Cada vez los cambios se producen con mayor frecuencia, más rápidamente y su expansión a todos los aspectos de la sociedad ocurren en un menor espacio de tiempo”.

Si acabamos de hablar de que nos encontramos en la fase de desarrollo de la revolución de las tecnologías de la información y las comunicaciones, ahora mismo nos hallamos inmersos en la fase de revolución de las Ciencias de la Vida. Estos cambios se han producido por los avances científicos en los ámbitos de la biología molecular, la biología celular y sus aplicaciones a los procesos productivos, la biotecnología, y a las ciencias de la salud, la medicina. Estos avances científicos hubieran sido imposibles sin las mejoras de la instrumentación de laboratorio y de diagnóstico producidas por la miniaturización de dispositivos y la contribución de la electrónica, los sistemas de control y el análisis computerizado de los datos.

Todos estos cambios tecnológicos tienen implicaciones y retos en todos los ámbitos de nuestra existencia: desde un cambio en el perfil demográfico, su alimentación, la salud, el impacto medioambiental de nuestra civilización, cómo se configurará la sociedad, cambios de modelo económicos y políticos, etc.

En este contexto, los Ingenieros Biomédicos juegan un papel fundamental como creadores de la tecnología que hace posible esta transformación. La Ingeniería Biomédica se configura como una realidad, no del futuro, sino del presente, con un apasionante trabajo en la frontera del conocimiento y en la interfaz de varias disciplinas, en el que además uno tiene la sensación de estar contribuyendo de forma positiva a la calidad de vida de nuestra especie y de nuestro planeta. Las perspectivas laborales, aunque aún desconocidas de forma masiva, son claramente crecientes, incluso en periodos de crisis como los vividos en los últimos años, como así lo acreditan los diferentes informes económicos de diferentes agencias. Quizás por todos estos motivos, la Ingeniería Biomédica es

una de las titulaciones más demandadas en la actualidad por los jóvenes estudiantes.

La Universidad española también contribuye creando conocimiento en este ámbito a escala mundial. En este pequeño libro la punta de lanza de la investigación en Ingeniería Biomédica de nuestras universidades nos ofrece una perspectiva del campo, qué se está haciendo, y cuáles se prevén que sean los avances de los próximos años. Cada uno de los autores de este libro son referencias mundiales en sus respectivas áreas. Les agradecemos el esfuerzo que han realizado para acercar sus investigaciones a la persona de la calle, en un idioma comprensible por todos. Del mismo modo, queremos agradecer también a todos aquellos profesores y profesionales que con su trabajo diario realizan esta transformación de la vida tal cual la conocemos y que por un motivo u otro su trabajo no ha podido ser recogido en este libro.

Madrid, 15 de agosto de 2015



Médicus Frustatus, especie en extinción, o el arte de la imagen médica

David Moratal
Grupo de Análisis de Imagen Biomédica
Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular
Universitat Politècnica de València

Un ingeniero biomédico implica, de forma innata, un perfil multidisciplinar. Como su propio nombre indica tiene un pie en el mundo técnico, con su perfil de ingeniero, y otro pie en el mundo biológico-sanitario, con su perfil biomédico. Ello implica que tiene la responsabilidad, el compromiso y, por qué no decirlo, también el placer de trabajar en la frontera entre dos áreas apasionantes y complejas, cada una con sus características y especificidades.

Hasta la aparición de la titulación de Ingeniero Biomédico en España, este rol de interlocutor entre los dos mundos lo hemos venido desempeñando, en mayor o menor medida, los Ingenieros de Telecomunicación, los Ingenieros Industriales, los Físicos o los Informáticos que, en el momento de acceder a la Universidad por primera vez, dudamos entre estudiar una Ingeniería o “irnos a Medicina” (estudios muy similares, como todo el mundo sabe –es una ironía, por supuesto-) o bien Médicos o Biólogos que, normalmente ya antes de estudiar sus respectivas titulaciones, tenían una gran pasión e interés en la tecnología, la programación y los ordenadores.

Con la aparición de la titulación de Ingeniero Biomédico temo que se crea una nueva especie en extinción, la del *Médicus Frustatus*, es decir ese “médico frustrado” que tantas veces me he encontrado trabajando con ingenieros que, en un momento de confianza, me confesaron que terminaron estudiando una Ingeniería aunque hasta el último momento estuvieron dudando si “hacer” Medicina (somos más de los que creemos).

Los nuevos Ingenieros Biomédicos tienen pues la responsabilidad de cubrir ese hueco que, poco a poco, temo que irá dejando ese ingeniero-que-casi-hace-medicina y se postularán como los nuevos interlocutores entre el mundo tecnológico-ingenieril y el clínico-biológico-sanitario gracias a su formación mixta que combina aspectos de los dos mundos.

Dicho esto, también quiero infundir ánimos al recién titulado en Ingeniería Biomédica. Me temo (y hablo desde la experiencia que me da el tratar con muchos estudiantes de esta titulación en la Universitat Politècnica de València) que muchos de estos estudiantes tienen la sensación de ser “aprendices de mucho y oficiales de nada”. Que no teman. Esto lo hemos sentido casi todos independientemente de la titulación que hayamos terminado estudiando en la Universidad. La diferencia es que ellos tienen muchos conocimientos de multitud de disciplinas que pertenecen a áreas del saber muy alejadas, tales como la Anatomía y la Programación en Java, la Biología y la Ciencia de los Materiales, la Patología y las Técnicas de Imágenes Biomédicas o la Ingeniería Tisular y el Procesado de Señal. Esto, lejos de ser un hándicap, debe servirles de motivación adicional y, con la formación que han adquirido a lo largo de su titulación, poder ir enfocando su carrera profesional hacia aquel ámbito de la ingeniería biomédica que más pasión les despierte o que, por alguna motivación personal, consideren que deben consagrar algunos años de su vida a ver si ese determinado tema que les ronda por la cabeza es a lo que se quieren dedicar el resto de su vida.

En mi caso particular, estudié Ingeniería de Telecomunicación y trabajo en procesado y análisis de imagen médica. Empecé trabajando en imagen cardíaca por resonancia magnética y, aunque desde entonces he trabajado en casi todas las áreas clínicas posibles y en todas las técnicas de imagen existentes (a día de hoy), la “reso cardíaca” continua siendo mi “niña bonita” de la imagen médica y a la que tengo un especial cariño, debo reconocerlo.

En su momento, con mi formación, tuve fácil la entrada en este mundo: un “teleco” tiene una muy buena base de procesado de señal (vital para dedicarse al procesado y análisis de imagen), por lo que me adapté rápidamente “al medio”. Desde entonces, he tenido el inmenso placer de formar y trabajar con muchos “de mi especie” (telecos, de la

variedad “*Méδικus Frustatus*” muchos de ellos), e introducirles en “El arte de la imagen médica” (considero que la imagen médica tiene mucho de arte), así como de conocer a excelentes profesionales, algunos de los cuales, y con el tiempo, se han convertido en inmensos y muy grandes (tanto en el sentido personal como científico) “compañeros de viaje”.

Dicho esto, y volviendo al capítulo que nos ocupa, soy consciente de que estoy entrando en la categoría de “especie en extinción” y que una “nueva especie” llega con fuerza y ganas para cubrir el hábitat que cubríamos “los míos”. Vaya pues por delante mi bienvenida y mis deseos de que disfruten de este campo tanto como yo lo sigo haciendo aún hoy. A parte de esta bienvenida, quisiera también comentarles algunos aspectos que considero importantes a tener en cuenta si, como me pasó a mi en su momento, terminan entrando en el campo de la imagen médica para ver si ello les puede suponer una posible salida profesional.

Lo primero que deben tener en cuenta los ingenieros biomédicos que quieran probar suerte en el área de procesado y análisis de imagen médica es que este campo supone un elevado nivel de especialización en una de las muchas áreas que han visto a lo largo de su titulación y que, muy probablemente, tendrán que complementar su formación adquirida en procesado de señal, pues éste supone uno de los pilares principales de este campo de trabajo. Muy posiblemente también tendrán que profundizar en el campo de la programación. En este aspecto creo que están de enhorabuena dado que, si no les gusta especialmente, no van a tener que adquirir un nivel avanzado de programación en C, C++ o similar, dado que en lo que a investigación en procesado y análisis de imagen médica se refiere, está muy extendido el uso del entorno científico MATLAB, siendo su manejo mucho más sencillo que los lenguajes de programación “al uso” (en realidad MATLAB no es, realmente, ningún lenguaje de programación).

Así que si los recién titulados en ingeniería biomédica quieren dedicarse a “El arte de la imagen médica” necesitarán llevar en su mochila una bebida isotónica llena de “procesado de señal” (a beber en sorbos sin contemplación) y un *tupperware* con MATLAB bien aliñado con un buen nivel de inglés (en estos momentos, indispensable “para todo”). Aconsejo también unas buenas botas para recorrer el camino del aprendizaje conti-

nuo que tienen por delante y les sugiero mucha paciencia al principio, pues lo primero que encontrarán es, con casi total seguridad, una ardua “curva de aprendizaje” tras la que seguro le esperan grandes alegrías y satisfacciones.

Junto con el análisis de imagen, otro campo en gran auge y de presente y futuro muy prometedores es el relativo al análisis masivo, o minería, de datos. Es un campo de trabajo que se integra a la perfección con el análisis de imagen médica (el análisis de imagen proporciona muchas veces cantidades ingentes de datos que hay que tratar para poder llegar a conclusiones), por lo que las técnicas subyacentes a este campo de trabajo deben ser de obligado conocimiento para todo aquel que quiera adentrarse en el análisis de imagen médica.

Y no quisiera terminar este escrito sin mencionar las distintas iniciativas público-privadas de investigación conjunta que se han puesto en marcha en el mundo de la neurociencia durante estos últimos meses a ambos lados del Atlántico y donde la imagen médica, con su campo específico en la neuroimagen, está teniendo un rol determinante. Se trata de la *BRAIN Initiative (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies)* (<http://www.braininitiative.nih.gov>) lanzada desde los EEUU, *The Human Connectome Project* (<http://humanconnectome.org>), fundada por los *National Institutes of Health* de EEUU aunque con colaboración europea, o la iniciativa puramente europea *The Human Brain Project* (<https://www.humanbrainproject.eu>). Los campos de la neurotecnología, el interfaz cerebro-máquina, la neurociencia y la neuroimagen están confluyendo entorno a estas macro-iniciativas internacionales que están atrayendo a gran cantidad de gente para trabajar en estos campos de investigación y donde los ingenieros biomédicos en general, y los que se terminen dedicando al análisis de imagen médica en particular, tendrán, con absoluta seguridad, mucho que decir al respecto.



Desarrollo de nuevas aleaciones de titanio para aplicaciones biomédicas

Vicente Amigó Borrás
Director del Instituto de Tecnología de Materiales
Profesor en la Universitat Politècnica de València

En la actualidad, cerca del 80% de los implantes quirúrgicos que se fabrican utilizan biomateriales metálicos. Entre ellos, las aleaciones de titanio han ido ganando importancia debido a su excelente resistencia a la corrosión, sus buenas propiedades mecánicas y su excelente biocompatibilidad. Esta importancia es de esperar vaya incrementándose debido al envejecimiento progresivo de la población mundial y al lograrse, año a año, una mejora importante en las propiedades mecánicas de sus nuevas aleaciones y en la biocompatibilidad a largo plazo.

Entre las aleaciones de titanio disponibles actualmente destacan las aleaciones de titanio, aluminio y vanadio o niobio que son un referente mundial por su amplia utilización en el sector biomédico. Sin embargo, cada día van adquiriendo mayor importancia las aleaciones de titanio beta basadas en elementos de aleación de baja toxicidad para las células (como niobio, molibdeno, circonio, y tantalio) porque combinan un bajo módulo de elasticidad (gran flexibilidad) y una gran biocompatibilidad, lo cual favorece la integración en el hueso. El disponer de un módulo elástico similar al del hueso supone una reducción del efecto de apantallamiento de tensiones, o dicho de otra manera hacer trabajar de igual modo, mecánicamente, la prótesis y el hueso, y con ello reducir la reabsorción ósea a largo plazo que originaría la necesidad de su revisión. Además, el uso de elementos altamente bioactivos, que favorece la adhesión celular y no liberan iones metálicos tóxicos, reduce las inflamaciones y evita también la necrosis de los tejidos a largo plazo.

Aunque el número de aleaciones de titanio beta crece continuamente debido al esfuerzo de multitud de investigadores, básicamente existen dos

grandes familias de aleaciones que se están imponiendo: las titanio-niobio y las titanio-molibdeno, todas ellas en fase de desarrollo. Sin embargo, la aleación titanio-niobio-zirconio-tantalio parece ser una de las que ofrece mejores características, aunque todavía se necesita mucho trabajo para lograr su comercialización.

Existen diferentes rutas de fabricación para estas aleaciones y en ambas podemos distinguir dos etapas. La primera en la que se obtiene una preforma por fusión y colada en alto vacío o por sinterizado de polvos con la composición adecuada, y la segunda en la que se transforma la microestructura mediante deformación plástica del material. El objetivo, en todo caso, es estabilizar la fase beta a temperatura ambiente y aplicar una fuerte deformación en frío en condiciones adecuadas para evitar la formación de fases no deseadas.



Prótesis de cobalto-cromo (2006).

Nosotros optamos por la ruta pulvimetalúrgica al permitir obtener rápidamente y de forma económica una preforma tanto de materiales densos como porosos. Las operaciones básicas de esta ruta consisten en: 1) una mezcla elemental de polvos para conseguir la composición deseada, seguido de compactación a presión uniforme en frío para obtener un cilindro en verde; 2) sinterizado en alto vacío a alta temperatura para aumentar la resistencia y difundir los elementos de aleación; 3) forjado en caliente para eliminar la porosidad, reducir el tamaño grano y conformar la pieza en su forma final y los tratamientos térmicos de solubilización adecuados para recrystalizar el material y estabilizar la fase beta.

El principal reto en este complejo proceso es el control de la microestructura finalmente obtenida, pues de ella dependen las propiedades finales del producto. De este modo podemos obtener aleaciones que cumplan con los objetivos fijados de disponer de una gran flexibilidad, cercana a la del hueso humano, y buenas propiedades mecánicas. Para conseguirlo, es importante controlar el contenido final de oxígeno en el interior del material y éste es uno de los principales problemas que podemos encontrar.

Otro de los aspectos principales en el diseño de prótesis e implantes es la interacción entre el material implantado y el tejido biológico que lo circunda y con el cual reacciona, tanto por el efecto que el tejido puede tener sobre el material, por ello la necesidad de una excelente resistencia a la corrosión, como por la toxicidad que la liberación de iones del material puede suponer para el tejido. Y todo esto sucede fundamentalmente a nivel superficial y por ello es fundamental conocer las interacciones metal-tejido para establecer las estrategias de modificación superficial que pudieran llevarse a cabo.

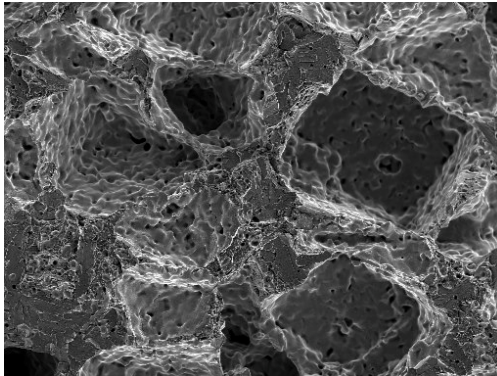
Estas estrategias suponen la creación de una rugosidad superficial adecuada al crecimiento celular que no favorezca el crecimiento de bacterias u hongos que pudieran desencadenar infecciones graves, o favorecer su tratamiento mediante antibióticos en caso de producirse. En este sentido es conocido el efecto antifúngico y antibactericida de metales como el cobre y la plata que incluidos bien en la aleación o tan solo en su superficie pueden representar una barrera que impida la colonización de la superficie por bacterias y hongos.

También se investiga en la formación de óxido de titanio en la superficie que junto a la deposición posterior de hidroxiapatita (cerámica bioabsorbible de amplio uso biomédico) pueda impedir la corrosión del dispositivo y no sólo favorecer la integración en el hueso sino inclusive ser inductor del crecimiento del hueso favoreciendo de este modo la fijación y su integración a largo plazo.

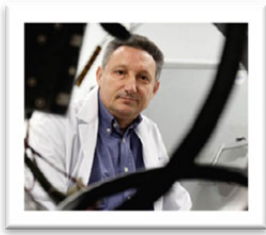
Por todo ello, debe tenerse en cuenta que el medio en el que deben trabajar las prótesis es uno de los más agresivos que se conocen. Una

prótesis o implante debe soportar sollicitaciones mecánicas (multiaxiales, cíclicas o una combinación de ambas asociadas a actividades diarias de las personas) en una solución salina corrosiva y a una temperatura normal del cuerpo humano (37°C). Como consecuencia de todos estos factores, el conocimiento y evaluación del proceso corrosivo en condiciones de desgaste que tiene lugar en los distintos biomateriales es un factor esencial a la hora del diseño de biomateriales que sean capaces de sustituir a largo plazo partes del cuerpo humano, no sólo para aumentar su operatividad a largo plazo sino para minimizar la posible liberación de iones metálicos dentro del organismo como posibles causantes de efectos fisiológicos perjudiciales, alergia, toxicidad incluso problemas cancerígenos.

Cuando el dispositivo no requiere de elevadas prestaciones mecánicas pero sí la completa sustitución del hueso, puede recurrirse mediante la técnica pulvimetalúrgica, entre otras, a la obtención de dispositivos porosos que permitan tanto el crecimiento celular como la vascularización, por lo que su integración en el tejido biológico llega a ser completa. Son diferentes los procedimientos para obtener estas estructuras porosas pero también aquí se espera que la utilización de aleaciones de titanio β juegue un importante papel en los dispositivos biomédicos en un futuro próximo.



Titanio poroso (2009).

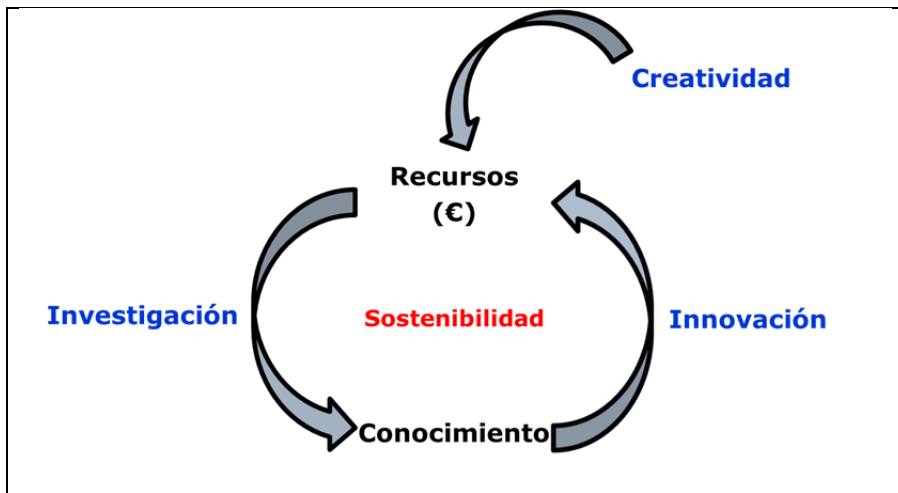


Ingeniería biomédica e innovación tecnológica en el sistema sanitario

Manuel Desco
Jefe de Servicio de Medicina y Cirugía Experimental
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Coordinador de la Plataforma ITEMAS

La innovación, entendida en este contexto como la rentabilización de la actividad investigadora, es la gran asignatura pendiente del sistema ciencia-industria español. Según todos los datos disponibles (véanse, por ejemplo, los excelentes informes de COTEC, www.cotec.es), España ocupa un lugar dentro de los 10 primeros en el ranking mundial de generación de conocimiento, en concordancia con su posición por PIB nacional, pero ocupa posiciones por debajo de la 30 en indicadores relativos a innovación. Esta anomalía es todavía más llamativa en el sector de la salud: nuestro sistema nacional de salud presenta un desempeño excelente, en términos de calidad e incluso de eficiencia. En algunos aspectos somos referencia mundial (por ejemplo, en trasplantes), y la posición relativa del país en términos de producción científica biomédica y clínica es excelente. Esto sugiere que el sector de la salud debería ser pionero y líder en términos de innovación y generación de valor, pero, desgraciadamente, esto no sucede: el sistema sanitario apenas logra transformar la ciencia en dinero y mejora social.

La mayoría de diagnósticos de situación identifican que, si bien los procesos de transformación de recursos en conocimiento (investigación) transcurren con fluidez, no es fácil en absoluto la ruta inversa de generación de recursos (valor) a partir del conocimiento (y esta es quizá una de las mejores definiciones de innovación). En la figura se puede observar cómo el sistema resulta sostenible en el tiempo si y solo si el balance neto del bucle es positivo.



¿Por qué es la innovación tan difícil? Una de las razones es que involucra muchos actores y se requieren estructuras que faciliten el proceso. Por ejemplo, ante cualquier idea o resultado de investigación biomédica potencialmente interesante suele ser necesario realizar estudios de novedad, de valorización, desarrollos adicionales, crear prototipos, decidir y ejecutar los mecanismos adecuados de protección de la propiedad intelectual e industrial, buscar socios académicos o industriales, etc. En general, este tipo de actividades no está bien cubierto por la formación que posee el personal clínico y los investigadores biomédicos. No se puede pedir al médico que atienda pacientes, dé clases, investigue y, además, sepa de leyes de patentes, de teorías financieras y cómo crear y gestionar empresas. Sin embargo, muchas de estas actividades sí forman parte (o deberían, al menos) del ámbito de la ingeniería biomédica.

En 2009 el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) creó la plataforma de innovación en tecnologías médicas y sanitarias (ITEMAS, www.itemas.org), que engloba a 31 hospitales públicos (la mayoría de los grandes hospitales nacionales) y más de 100 entidades colaboradoras. Esta plataforma pretende afrontar las dificultades que los centros sanitarios encuentran en la transferencia de los proyectos al mercado y potenciar las actividades de investigación, desarrollo e innovación.

Una de las medidas claves implementada por esta plataforma es la creación de “Unidades de Apoyo a la Innovación”, que asesoran y acompañan al profesional innovador. Estas estructuras tienen como misión apoyar a los investigadores biomédicos en todas las actividades antes mencionadas del proceso de innovación. El perfil de los trabajadores que integran estos servicios tiene que ser muy variado, desde ingenieros a economistas y gestores.

Muchos de las ideas y potenciales desarrollos que nacen en los hospitales están relacionadas con la tecnología biomédica. Como hemos indicado, a partir de la idea inicial es necesario aplicar técnicas de ingeniería para completar las posibles soluciones, desarrollar prototipos, probarlos y finalmente convertirlos en productos de utilidad, todo en ello trabajando en entornos fuertemente multidisciplinares. En gran medida, muchas de estas funciones están estrechamente relacionadas con la Ingeniería Biomédica.

Esta tarea, sin embargo, es muy difícil de desempeñar si no se está en contacto directo con el personal investigador biomédico. De ahí la importancia de la presencia física de los ingenieros biomédicos en los Hospitales.

En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón existe desde hace años un grupo de investigación en ingeniería biomédica, que dedicaba su actividad a la investigación en dicha área. En los últimos tiempos, a partir del auge de la necesidad de apoyar la innovación tecnológica, se ha demostrado de gran utilidad para ayudar en este tipo de labores. Estamos convencidos de la necesidad de este apoyo, así como de que debe prestarse en un entorno cercano a donde se generan las ideas. No es viable pensar que los inventores hayan de desplazarse a una Universidad o centro tecnológico para obtener el apoyo necesario. Es necesario que haya estructuras de apoyo locales, con un fuerte componente de ingeniería biomédica.

Por ello, es deseable y previsible que en los próximos años se experimente un desarrollo notable de esta faceta de la profesión de ingeniero biomédico, y se doten plazas al efecto en el sistema sanitario.

También es muy importante asegurar que la formación de los futuros ingenieros biomédicos tenga en cuenta estas necesidades. Por desgracia, los actuales planes de formación insisten poco en aspectos tales como saber organizar planes de desarrollo, conocer los procesos de protección de las ideas (patentes, por ejemplo) y saber manejarse con los conceptos relativos a la financiación de proyectos, creación de empresas y análisis de mercados.

En esta misma línea, es necesario fomentar el contacto de los grupos de investigación en ingeniería biomédica con la realidad de su sector, el sistema nacional de salud. Los grupos de investigación en ingeniería biomédica de la mayoría de las grandes instituciones internacionales que muestran una gran efectividad en la generación de valor en este sector tienen estrecho contacto con el mundo hospitalario, y cuentan con espacios directamente ubicados en los Hospitales, de tal modo que se facilite la interacción entre ingenieros biomédicos y otros profesionales de la salud. De nuevo, esto es muy poco común en nuestro entorno, y tenemos pendiente una importante labor de acercamiento entre la Universidad (escuelas politécnicas, en este caso) y los Hospitales. Algunas Universidades nacionales están adoptando esta orientación en el área de la Ingeniería Biomédica, pero aún queda mucho camino por recorrer.

Quiero terminar esta breve reflexión con una nota de optimismo. Desde la creación de ITEMAS y sus unidades de apoyo a la innovación en los hospitales se ha observado un notable incremento en el número de proyectos tecnológicos innovadores, así como en la tasa de éxito de los mismos. Si, continuando en esta línea, sentamos las bases para una formación óptima de los ingenieros biomédicos y logramos concienciar a todos los actores (Academia, Sanidad, Administración Pública) es posible que ese ciclo mencionado al comienzo de este artículo proporcione un saldo neto positivo, y cada euro invertido en investigación genere más de un euro de valor para la sociedad. De otro modo, realmente deberíamos preguntarnos para qué hacemos nuestra investigación, y si el país puede permitirse financiar una generación de ideas que solo genere rentabilidad a otros países, más conscientes de la importancia de cerrar el ciclo y devolver a la sociedad la inversión que realiza en I+D.



Arritmias, fármacos y ecuaciones: avanzando hacia la cardiología computacional

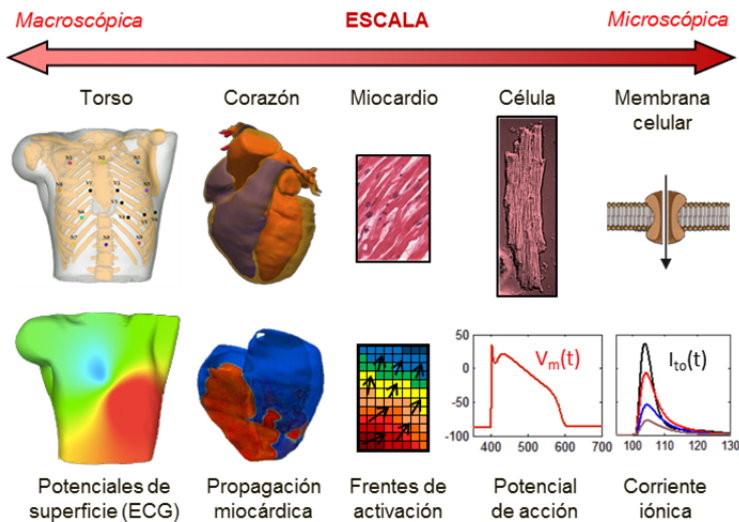
José M. Ferrero de Loma-Osorio
Catedrático de Tecnología Electrónica
Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería
Universitat Politècnica de València

Hoy día, nadie concebiría el diseño de un avión sin que en el proceso se simulase el comportamiento aerodinámico de sus alas. Tampoco se entendería la construcción de un puente sin simular previamente la respuesta de la estructura a las cargas que debe soportar. Sin embargo, todavía hoy muchos fármacos llegan a la fase de ensayo preclínico sin que la simulación de sus efectos en el funcionamiento de órganos vitales tales como el corazón forme parte del proceso de diseño. El hecho de que después de una inversión considerable muchos fármacos sean finalmente desechados (incluso en la etapa clínica, que ya implica ensayos en humanos) por presentar cardiotoxicidad (propensión a desencadenar arritmias) es, en parte, consecuencia de ello. La modelización matemática y la simulación computacional, dos herramientas tan características de la ingeniería, también han estado tradicionalmente ausentes en la planificación y desarrollo de terapias tales como la ablación cardiaca o la desfibrilación.

A mi juicio, las razones del retraso en la aplicación práctica del modelado y la simulación en farmacología y electrofisiología cardiaca son de doble índole. Por un lado, su carácter netamente interdisciplinar ha dificultado la unificación de lenguajes y técnicas y el intercambio de información cuantitativa entre las áreas implicadas. Por otro, la naturaleza multiescala de la electrofisiología cardiaca hace que su simulación sea muy costosa desde el punto de vista computacional, por lo que su utilización ha discurrido inevitablemente en paralelo con los avances en el *hardware* y la computación de altas prestaciones. Superadas en gran medida las dificultades inherentes a la simulación de fenómenos tan complejos, los “corazones virtuales” están empezando a ser utilizados

hoy día para la mejora de las terapias cardiacas eléctricas y farmacológicas.

La complejidad asociada al funcionamiento eléctrico del corazón dificulta su modelado matemático y deriva del hecho de que el fenómeno involucra a escalas espaciales muy diferentes. Las distintas escalas, esquematizadas en la figura siguiente, están acopladas entre sí mediante relaciones causa-efecto tal como se describe a continuación.



El primer peldaño de la “escalera” es el torso, donde se registra la señal bioeléctrica más utilizada en diagnóstico: el electrocardiograma (ECG). El ECG es el resultado de la actividad eléctrica del corazón, que ocupa el segundo escalón. A su vez, la actividad eléctrica del órgano es el resultado de los potenciales eléctricos que se propagan en forma de frentes de onda por el tejido miocárdico. Un escalón más abajo, los cambios eléctricos celulares (llamados “potenciales de acción”) son la causa de la propagación de la actividad eléctrica en el tejido. Por último, los potenciales de acción son, a su vez, la consecuencia de las diminutas corrientes eléctricas que atraviesan la membrana celular circulando a través de los denominados “canales iónicos”. Estos canales son proteínas incrustadas en la membrana que, de manera selectiva, permiten el paso de los iones

(sodio, potasio, calcio y cloro) que constituyen en última instancia los portadores de carga asociados a todo el fenómeno bioeléctrico descrito.

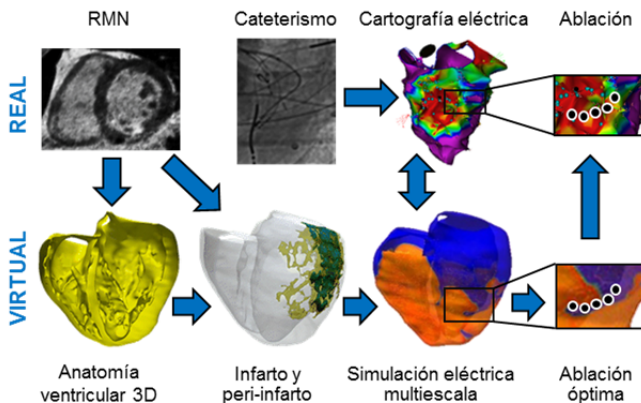
Por tanto, las causas de los cambios eléctricos manifestados en el ECG se encuentran en la escala microscópica de los canales iónicos, existiendo una diferencia de siete órdenes de magnitud espacial entre las causas y los efectos finales. Como consecuencia de ello, el modelo matemático debe incluir ecuaciones que describan los fenómenos en todas las escalas de manera simultánea. Dicho modelo está constituido por un sistema de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales no lineales y acopladas que pueden implicar a más de 50 variables de estado, lo que constituye un reflejo de la complejidad física del fenómeno modelado. Si a esto le añadimos que también existe una diferencia de varios órdenes de magnitud en las constantes de tiempo de los fenómenos implicados, resulta sencillo comprender la enorme dificultad que presenta la resolución numérica del modelo y el alto coste computacional que demanda.

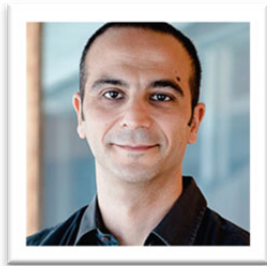
Hasta hace muy poco tiempo (y aún hoy), las simulaciones se llevaban a cabo en sistemas de supercomputación multi-CPU que todavía resultan caros y poco apropiados fuera del entorno de los centros de investigación. Así, las aplicaciones de la simulación cardiaca se han centrado hasta ahora en el campo de la investigación básica. En ese ámbito, constituyen el complemento perfecto de la experimentación, pues la simulación permite “observar” simultáneamente las diferentes escalas del fenómeno, algo que resulta imposible utilizando únicamente la vía experimental. De este modo, la simulación cardiaca ha permitido arrojar luz sobre los mecanismos íntimos de las arritmias cardiacas malignas (como la fibrilación ventricular), la relación genotipo-fenotipo en cardiopatías congénitas o los principios básicos de la cardioversión eléctrica, por citar tres ejemplos relevantes. Recientemente, la cardiotoxicidad de fármacos ha empezado a ser evaluada antes de la fase de ensayo preclínico utilizando simulación.

Felizmente, la reciente comercialización de tarjetas gráficas (GPU) con una potencia de cálculo muy superior a la de las CPU (y a precios mucho más asequibles) está haciendo posible su uso para cálculo científico. En mi opinión, este paso está resultando decisivo para que la simulación computacional cardiaca inicie el salto desde la investigación

básica hacia la aplicada, acercándose definitivamente a la práctica clínica diaria y a la medicina personalizada. Por ejemplo, la inclusión de la simulación cardíaca en los sistemas de apoyo a la decisión (DSS) relacionados con la colocación de desfibriladores automáticos implantables constituirá en un futuro no lejano un importante avance que redundará en la calidad de vida de los pacientes y podrá contribuir a reducir el gasto sanitario.

En la figura final se esquematiza otra posible aplicación clínica de la simulación computacional: el guiado de procedimientos de ablación de focos arritmogénicos en pacientes con infarto de miocardio antiguo. En el método convencional, mostrado en la fila superior, se cartografía la actividad eléctrica endocárdica mediante un catéter con el fin de detectar los istmos de conducción lenta en la zona peri-infartada (responsables de la aparición de taquiarritmias ventriculares, TV) y se procede después a su ablación mediante calentamiento por RF. Este tratamiento, relativamente nuevo y de elección en pacientes que sufren TVs post-infarto, presenta una efectividad menor del 50%. El resultado de la intervención mejoraría si se utilizase simulación, como indica la fila inferior de la figura. Para ello sería necesario reconstruir virtualmente la anatomía del corazón del paciente (incluyendo la zona infartada y peri-infartada) a partir de imágenes de RMN, incluir en el modelo la orientación de las fibras miocárdicas (no mostrado), simular la TV y llevar a cabo después una “intervención virtual” que predijese la ubicación óptima de los puntos de ablación. En 2015, esto no es ciencia ficción: los ingenieros biomédicos tenemos los modelos, la tecnología y el conocimiento para probar que el método funciona. En pocos años, si el ritmo de aumento de la capacidad de cálculo de los ordenadores se sostiene, esta técnica alternativa será una realidad.





Neuroimagen en la investigación de la Enfermedad de Alzheimer

Juan Domingo Gispert
Responsable de Investigación en Neuroimagen
Fundación Pasqual Maragall

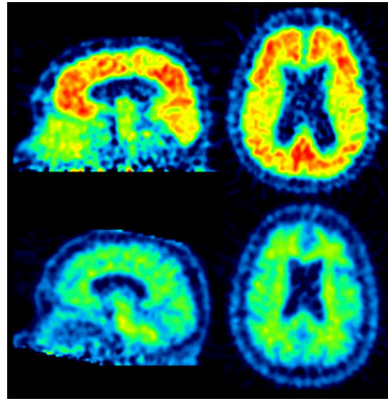
La enfermedad de Alzheimer provoca una demencia progresiva, irreversible y fatal. Los medicamentos que disponemos actualmente mejoran los síntomas de la enfermedad pero no retrasan su curso patológico. En la actualidad del Alzheimer afecta a más de 44 millones de pacientes en todo el mundo además de a sus correspondientes cuidadores y familias. Su coste se estima equivalente al 1,5% del producto interior bruto en los países de nuestro entorno (*Alzheimer's Association, Alzheimer's Disease Facts and Figures, 2014*. www.alz.org/downloads/Facts_Figures_2014.pdf). De continuar con tendencia actual, las más recientes proyecciones para el año 2050 apuntan a que el número de afectados se disparará hasta los 135 millones: un escenario difícilmente sostenible para nuestras sociedades (*The Global Impact of Dementia 2013–2050. Alzheimer's Disease International*. <https://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf>). Por todo ello, el Alzheimer supone una prioridad de salud pública de primer orden.

Los cerebros de los pacientes muestran acúmulos anómalos de dos proteínas cerebrales: amiloide y tau. Pero hasta hace relativamente poco tiempo, únicamente se podría detectar su presencia mediante autopsia. Por ello, clásicamente, el Alzheimer se ha diagnosticado fundamentalmente en base a cuestionarios neuropsicológicos que evalúan la presencia de problemas cognitivos como la pérdida de memoria. Además, típicamente se realiza una prueba de neuroimagen, para descartar otras posibles causas de los déficits cognitivos.

Sin embargo, en la última década hemos presenciado grandes avances en el ámbito de la neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer. En

2004 se publicaban los primeros resultados que mostraban que éramos capaces de detectar en vida las placas seniles formadas por acúmulos de proteína beta-amiloide mediante PET (siglas en inglés de la Tomografía por Emisión de Positrones). De este modo, fue posible seguir la evolución temporal de la aparición de las anomalías cerebrales de la proteína amiloide y su propagación por las diferentes regiones cerebrales.

La imagen de la derecha muestra dos de los primeros PET de amiloide realizados en el IAT-PRBB de Barcelona en 2009. Ambos sujetos fueron diagnosticados de Alzheimer, pero únicamente se detectan placas de amiloide (en rojo) en el sujeto en la parte superior de la imagen. El gran valor de la información proporcionada por la PET de amiloide motivó su aprobación para uso clínico en Europa y EEUU con la indicación de descartar el Alzheimer en demencias con presentación atípica.



Gracias a aquellos estudios, hoy en día sabemos que los acúmulos anormales de amiloide se empiezan a acumular décadas antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. Esto es, algunas personas perfectamente sanas, sin ningún signo detectable de demencia, ya muestran alteraciones cerebrales características del Alzheimer. Esto ocurre en aproximadamente un 10% de las personas de 50 años, que aumenta a un 20% de las de 65 y afecta al 50% de los mayores de 80. Aunque sanos, se ha demostrado que estas personas tienen una mayor probabilidad de desarrollar problemas cognitivos en el futuro. El problema consiste en que, actualmente, no disponemos de ningún tratamiento que sea capaz de reducir este riesgo. Esto es, podemos detectar las fases iniciales de la patología, pero no podemos modificar su curso.

En los últimos 25 se han probado docenas de medicamentos pero ninguno ha sido capaz de parar, ni tan sólo, retrasar la evolución patológica de la enfermedad. Sin embargo, todos estos medicamentos fallidos se probaron en pacientes, esto es, cuando la enfermedad ya había dado

síntomas cognitivos. Sabemos que cuando esto ocurre, ya se han destruido muchas neuronas debido a un proceso neurodegenerativo que, hasta el momento, es irreversible una vez se ha iniciado. Así pues, una estrategia para superar esta situación, consiste en prevenir la enfermedad. Esto es, detectar a aquellas personas a riesgo de sufrirla en un futuro próximo e intentar revertir las alteraciones patológicas antes de que se inicie el proceso neurodegenerativo.

Esta nueva estrategia que presenta nuevos y grandes retos. Por ejemplo, ¿es ético comunicar a las personas en estos estudios si su cerebro tiene placas de amiloide? ¿Cómo afectaría a su calidad de vida una información que no tiene utilidad médica? Otro problema consiste en que identificar a estos sujetos no es sencillo. No presentan ningún síntoma externo de enfermedad y estas pruebas son complicadas de realizar a gran escala. Por eso, la Fundación Pasqual Maragall inició en 2013 el estudio ALFA (Alzheimer y Familias) para estudiar esta fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer en 2734 hijos e hijas de enfermos de Alzheimer. Este estudio está patrocinado por la Obra Social de 'La Caixa' y se coordina con otros similares a nivel europeo en un proyecto denominado EPAD (*European Prevention of Alzheimer's Dementia*; <http://synapse-managers.com/portfolios/epad/>) y a nivel global con los proyectos API (*Alzheimer's Prevention Initiative*) y A5 (*Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's*). En estos estudios se ensayarán nuevos fármacos desarrollados para reducir las placas amiloides en el cerebro de sujetos sanos y, consecuentemente, comprobar si ello frena la aparición de síntomas. Por lo tanto, la PET también juega un papel clave en la evaluación de los nuevos fármacos en desarrollo. Se puede concluir, pues, que la posibilidad de detectar placas cerebrales de amiloide mediante PET ha revolucionado nuestra comprensión de la enfermedad. Ha permitido saber que las primeras alteraciones patológicas comienzan décadas antes de la aparición de los primeros síntomas y evaluar la eficacia de los nuevos fármacos en desarrollo. Además, la PET de amiloide presenta utilidad clínica y se han desarrollado nuevos criterios diagnósticos de la EA que tienen en cuenta ésta y otras evidencias basadas en neuroimagen.

Pero ¿y qué pasa con las alteraciones de la proteína tau? En 2013 se publicaron los primeros resultados que mostraban que también era posible detectarlas en vida. Al igual que ocurrió con la PET de amiloide, se

espera que la PET de tau permita mejorar el diagnóstico de las demencias, aumentar nuestra comprensión de los procesos patológicos asociados a estas patologías y evaluar la eficacia de nuevos tratamientos dirigidos a reducir los acúmulos de proteína tau.

La enfermedad de Alzheimer fue descrita hace más de 100 años y actualmente aún desconocemos sus causas y gran parte de sus mecanismos biológicos. Sin embargo, avances recientes en el campo de la neuroimagen han permitido aumentar en gran medida nuestra comprensión de esta demencia y de otras enfermedades asociadas. Sin embargo, estos avances no se han traducido, todavía, en el desarrollo de tratamientos que frenen el curso de la enfermedad. No obstante, gracias a las nuevas posibilidades en diversos campos como la neuroimagen confiamos en poder erradicar la enfermedad de Alzheimer y el resto de demencias en un futuro lo más próximo posible.



Técnicas que mejorarán la capacidad de entender y curar las enfermedades

José Luis Jorcano Noval
Director de la Unidad Mixta CIEMAT-UC3M de Ingeniería Biomédica
Profesor en la Univ. Carlos III de Madrid

Quisiera referirme a avances que suponen cambios sustanciales en nuestra capacidad de entender las causas moleculares de las enfermedades y de diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

Un gran avance en este campo lo constituye el reciente desarrollo de las llamadas *técnicas de edición del genoma*, que nos permiten introducir cambios extremadamente precisos y predeterminados en cualquier posición de nuestro genoma y, en particular, en aquellos genes que pueden tener importancia en el desarrollo de enfermedades. La mayor parte de éstas tienen una base genética, es decir, son debidas a cambios en la secuencia del ADN de nuestros genes, que ocurren al azar. Por lo tanto, para ser capaces de entender cómo a partir de estos cambios genéticos se desarrollan las enfermedades, y para poder curar éstas, hemos venido, desde hace tres décadas, desarrollando métodos que nos permiten manipular los genes en sistemas modelos, bien sean células en cultivo o en animales experimentales como el ratón.

A pesar de lo mucho que nos han permitido avanzar, estos métodos distaban mucho de ser idóneos. Unos eran extremadamente complejos y difíciles de aplicar, en particular en células humanas; otros, aunque nos permitían introducir tanto genes mutantes como genes “sanos”, lo hacían de una manera poco controlable, llegando a veces a causar problemas tan graves como los que se pretendía corregir. Además, la mayoría de estas técnicas estaban basadas en

la introducción de material genético adicional en las células, no en corregir los genes alterados en éstas.

En los últimos años, se han producido y estandarizado ingeniosas técnicas que sí nos permiten introducir o corregir mutaciones de manera extremadamente precisa en cualquier tipo de células y en cualquier tipo de genoma, incluido el humano. Estas técnicas están teniendo ya una gran repercusión tanto en los laboratorios experimentales, para entender mejor el desarrollo de nuestras enfermedades, como en aquellos laboratorios como el nuestro, en los cuales estamos interesados en la corrección de enfermedades genéticas.

Probablemente tardaremos todavía al menos una década en ver como todos estos desarrollos llegan a nuestros hospitales, debido a todos los aspectos de bioseguridad y eficacia que hay que considerar en las terapias experimentales antes de poder aplicarlas en humanos pero, sin duda, estas técnicas van a abrir nuevos, más rápidos y más seguros caminos para la curación de enfermedades genéticas, sobre todo aquellas que están basadas en defectos de un gen o de un número limitado de genes.

Otro avance en el campo de la Ingeniería de Tejidos, es la posibilidad de generar tejidos y órganos utilizando bioimpresoras en tres dimensiones es decir, a través de la Bioimpresión en 3-D. Muchos tejidos y órganos están compuestos por diferentes tipos celulares que ocupan posiciones precisas dentro de ellos, tienen formas geométricas complicadas y, además, llevan vasos sanguíneos que les proveen de nutrientes. Estas complejidades no las podemos abordar, al menos fácilmente, con las técnicas manuales que tenemos hoy. Por otra parte, cuando la técnica de producción de estos tejidos se quiere pasar a industrial, es necesario estandarizarla y automatizarla, no puede seguir realizándose por técnicas manuales.

La bioimpresión 3-D viene a dar solución a estos dos tipos de problemas. La idea de esta técnica es muy simple. Todos estamos muy familiarizados con las impresoras en 2-D acopladas a nuestros ordenadores. En las bioimpresoras, los cartuchos, en vez de tener tintas de colores, contienen las células y los componentes extracelulares necesarios para construir un tejido. Son lo que llamamos las biotintas. Dirigidas por un ordenador, éstas son mezcladas y depositadas en las posiciones precisas y adecuadas para que se genere un tejido o un órgano. Aunque no hemos todavía mejorado lo que somos capaces de hacer a mano, este método, en principio, es capaz de imprimir órganos y tejidos de complejidad muy alta. Las tecnologías de impresión y de computación están ya desarrolladas pero todavía tenemos que aprender mucho acerca de las composiciones de las biotintas y de sus mezclas, para ser capaces de generar tejidos. Pese a ello, estoy convencido de que iremos viendo como laboratorios y empresas desarrollan la producción de tejidos crecientemente complejos aunque la bioimpresión de órganos como corazones y riñones, está todavía a bastantes años de investigación.

Otros avances son más básicos y se enmarcan en el ámbito de la Ingeniería Bioinspirada o Biomimética la cual emerge de la combinación de conocimientos: las ciencias de la vida, la ingeniería, las ciencias físicas, las matemáticas y las ciencias de la computación; unificación esencial para resolver los problemas que afronta nuestra sociedad, en particular, los biomédicos. Este nuevo enfoque permitió empezar a entender un aspecto fundamental que hasta recientemente se nos había escapado: El papel que juegan las fuerzas físicas en el desarrollo y el funcionamiento de nuestros tejidos y órganos.

A pesar de que la descripción actual del funcionamiento de nuestras células y tejidos es esencialmente de naturaleza genética y bioquímica, recientemente hemos empezado a comprender que las fuerzas físicas, y en particular las mecánicas, juegan un papel central. Este avance se debe a que se están desarrollando nuevas

micro/nano metodologías experimentales, así como técnicas de análisis de imagen y computacionales, para medir la evolución temporal y espacial de las fuerzas que actúan sobre las células de tejidos y órganos. Esta propuesta es muy innovadora desde el punto de vista científico pues podría llevar a una mejor comprensión del desarrollo de las enfermedades, abriendo así las puertas a nuevos métodos diagnósticos y de tratamiento. Por decirlo abiertamente ¿Podremos en el futuro curar enfermedades con fuerzas físicas en vez de- o junto con- medicamentos?

Otro desarrollo muy interesante en el contexto de la Ingeniería Bioinspirada es la creación de tejidos/órganos-en-un-chip. Para crear estos microsistemas se combina la experiencia existente en cultivos celulares con técnicas de microfluídica y de microfabricación, similar a las que se usan para construir los microchips de nuestros ordenadores y teléfonos móviles. Estos sistemas prometen permitir el análisis y la monitorización paralela de un alto número de estos microdispositivos para comprender mejor el funcionamiento normal y las patologías de nuestros tejidos y órganos y, sobre todo, su respuesta a nuevos fármacos.

En algunos laboratorios se está comenzando a integrar diversos órganos en microchips para generar un “cuerpo-en-un-chip” en los que intentar empezar a modelar y entender no sólo el funcionamiento de tejidos y órganos concretos sino las complejas relaciones que existen entre estos, acercándonos un paso al entendimiento y posible diseño de sistemas tan complejos como un organismo completo. Por ello, se supone que estos sistemas pueden ser de gran utilidad para tratar de solucionar una de las principales necesidades de la industria farmacéutica: acortar y abaratar el proceso de desarrollo y validación de nuevos medicamentos para ser capaces de producir más medicamentos y que estos sean más específicos y más baratos.



Instrumentación para el análisis de gases y volátiles en biomedicina

Santiago Marco
Instituto de Bioingeniería de Catalunya
Profesor en la Universidad de Barcelona

Todos estamos familiarizados con los alcoholímetros. En un control rutinario nos hacen detener, y soplar a través de una boquilla de plástico de uso individual. Un instrumento de mano equipado con un sensor químico (normalmente basado en una celda electroquímica) determina el nivel de *alcohol* en el aliento en unos pocos segundos y su relación con la concentración de *alcohol* en sangre. Esta es la aplicación más común de un campo mucho más amplio que se centra en la medida de volátiles o gases y su implicación en la salud. Se conocen como volátiles aquellas sustancias que siendo líquidas (o incluso sólidas) a temperatura ambiente se evaporan con una cierta facilidad. Esta contribución pretende ser una introducción a la importancia de los gases y volátiles en biomedicina, y al desarrollo de instrumentos para su medida, bien sea en contexto hospitalarios, atención primaria o en el hogar. Por brevedad, me limitaré a algunos casos relevantes.

Algunas de estas sustancias son tóxicas. Un caso especialmente relevante es la medida de una sustancia sin olor ni color, el *monóxido de carbono (CO)*, también conocido como el “asesino silencioso”. El *CO* tiene mucha facilidad para combinarse con la *hemoglobina* (el componente fundamental presente en los glóbulos rojos para el transporte del oxígeno en el organismo) formando *carboxihemoglobina*. Esta última sustancia no transporta oxígeno y el individuo muere básicamente por asfixia. Lamentablemente, varias decenas de personas mueren cada año por intoxicación de *CO*. El *CO* se produce por la combustión incompleta del combustible (madera, gas, gasolina, etc.). Las chimeneas, calderas, calentadores de agua, cocinas y braseros son fuentes domésticas de *CO* si no funcionan correctamente. También los motores de gasolina producen

importantes cantidades de CO . Existen en la actualidad detectores de monóxido de carbono de bajo coste basados en sensores electroquímicos de probada efectividad. Su uso, como alarmas de seguridad, está muy extendido en países como Reino Unido y Estados Unidos, sin embargo, su comercialización en España es más bien escasa.

Los detectores de CO también se utilizan en la actualidad para monitorizar los programas de abandono del tabaquismo pues los fumadores presentan niveles altos de CO en el aliento. En equilibrio los fumadores habituales pueden tener niveles de 30 a 40 ppm de CO en el aliento, siendo inferior a 6 ppm en no fumadores.

Muchas sustancias (no todas) en fase gas producen una sensación olfativa. Por ejemplo el *ácido sulfhídrico* (H_2S) produce un desagradable olor a huevos podridos, mientras la *vanillina* es el compuesto primario de la vaina de la vainilla y se utiliza como agente saborizante en alimentos o bebidas. El uso del olfato como ayuda diagnóstica se remonta a los principios de la medicina. Es conocido que el olor del aliento se altera en algunas patologías. Algunos ejemplos son el olor a manzana en pacientes con *diabetes (cetoacidosis)* debido a *acetonemia*. La *insuficiencia renal crónica* produce un aliento con olor a orina debido a valores aumentados de *dietilamina* y *trimetilamina* en la sangre. Así mismo, la insuficiencia hepática en estados avanzados produce el conocido como “hedor hepático” (rancio). Pacientes con *absceso pulmonar* pueden desarrollar mal aliento debido a la proliferación de bacterias anaeróbicas. Más conocidos son los problemas de *halitosis* debido a descomposición bacteriana de restos de alimentos en los dientes. El olor es causado por sustancias volátiles como el *ácido butírico*, el *ácido propiónico*, *ácido valérico* o sustancias provenientes de la descomposición de proteínas como la *putrescina* o la *cadaverina*. También es conocido el olor asociado a la *vaginosis bacteriana*: la forma más común de infección vaginal. Se produce por un crecimiento excesivo de bacterias anaeróbicas (significa que no requiere oxígeno para crecer) en la vagina. La presencia de bacterias en la vagina es normal. De hecho la infección suele aparecer cuando decrece la población de bacterias protectoras lactobacilli. Esta es una aplicación para la cual ya existe instrumentación comercial basada en la medida de aminas volátiles (VGtest de 3QBD, Israel).

En los años 70s del siglo pasado, Pauling fue el primero en realizar un análisis completo del aliento mediante la técnica de cromatografía de gases. En la actualidad se conoce que el aliento contiene aproximadamente 3000 compuestos orgánicos volátiles, si bien la mayoría de ellos en concentraciones muy bajas (inferiores al 1 parte por millón en volumen). Algunos de estos compuestos pueden ser exógenos y resultado de la

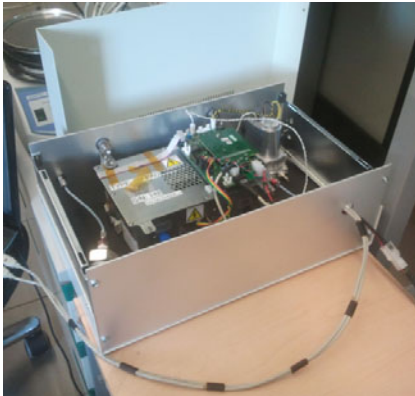


exposición a contaminantes medioambientales, pero una gran mayoría tienen un componente endógeno y son una expresión del metabolismo. Sin embargo, el significado biológico de la mayoría de ellos es todavía hoy desconocido. En la figura de la izquierda podemos ver un sistema desarrollado para el muestreo automático del aliento.

Se conoce como *metaboloma* el conjunto de metabolitos (moléculas pequeñas con un peso inferior a 500 Da) que se pueden encontrar en un organismo. De ellos la fracción volátil se conoce como el *volatoloma*. El *metaboloma* es dinámico y caracteriza el metabolismo del organismo. En la actualidad las medidas del *volatoloma* no se restringen al aliento, sino también a otras muestras biológicas como la orina, el sudor, las heces e incluso la sangre.

En los últimos años se están realizando mejoras continuas en la instrumentación para la medida de volátiles o gases. La visión es tener un instrumento de mano, tal como el alcoholímetro, capaz de determinar el nivel de un biomarcador en segundos, sin preparación de muestra, y pudiendo ser utilizado en atención primaria o incluso en el hogar. En este sentido, es destacable el uso de matrices de sensores químicos de diversas tecnologías. Sensores basados en *porfirinas* o estructuras nanométricas recubiertas de grupos funcionales que presentan diversos perfiles de sensibilidad y en estudios preliminares han sido capaces de detectar diversas condiciones sobre todo ligadas al cáncer (cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, etc.) pero también ligados a enfermedades respiratorias crónicas como la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*. Estos senso-

res presentan sin embargo problemas de reproducibilidad y son difíciles de calibrar.



A otro nivel, cabe destacar los recientes desarrollos en la instrumentación ligada a la *espectroscopía de movilidad de iones*. En la figura de la izquierda podemos ver un prototipo de espectrómetro. En esta técnica, los volátiles se ionizan (por ejemplo, mediante luz ultravioleta) y posteriormente se separan en un campo eléctrico a presión atmosférica en función de su movilidad. Esta técnica, originaria de la investiga-

ción militar, permite análisis en décimas de segundo con buenos niveles de sensibilidad para algunas sustancias, y una gran posibilidad de miniaturización, siendo los instrumentos de mano ya una realidad. Sin embargo, la técnica es extremadamente no lineal en presencia de mezclas complejas como suelen ser las biológicas. Para superar estas limitaciones, nuevas configuraciones instrumentales se han propuesto, que permiten explorar la movilidad a diversos campos eléctricos o a diferentes niveles de presión, o con una separación previa mediante columnas multicapilares. Esta técnica también ha sido investigada recientemente en multitud de aplicaciones clínicas con buenos resultados preliminares. También en este caso, la aplicación de sofisticadas técnicas de análisis de datos es una necesidad por la complejidad de la información suministrada por esta instrumentación.

En esta breve introducción no hemos podido discutir la importancia del control de gases en los procedimientos de anestesia y sedación, o la importancia de la capnografía (medida del *Dióxido de Carbono* exhalado) en el diagnóstico de enfermedades respiratorias.

En los próximos años veremos nuevos desarrollos en la detección química que junto con las mejoras en el procesado y la interpretación de datos impulsarán el uso de la información contenida en el *volatoloma*.



Técnicas de guiado por imagen en tratamientos complejos

Javier Pascau González-Garzón
Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial.
Universidad Carlos III de Madrid.

Actualmente el proceso de diagnóstico de un paciente conlleva en muchos casos el empleo de estudios de imagen médica: radiología convencional, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), ecografía (US), tomografía por emisión de positrones (PET) o de fotones (SPECT)... Todos estos estudios aportan una información complementaria que permite al radiólogo identificar correctamente la patología del paciente. A partir de este diagnóstico se deberá decidir un tratamiento adecuado, que en un proceso tumoral puede incluir por ejemplo cirugía, radioterapia o tratamiento focalizado de lesiones por ablación.

Hasta hace algunos años los estudios de imagen se empleaban habitualmente en la fase de diagnóstico pero no tanto durante el tratamiento. Sin embargo es obvio que esa información, que ha sido clave para diagnosticar una patología, puede ser también de gran ayuda para optimizar el tratamiento. Este proceso se puede llevar a cabo empleando imágenes obtenidas antes del tratamiento e incluso durante el mismo para ayudar en la localización de las estructuras anatómicas del paciente. En este artículo repasaremos las bases técnicas de los métodos empleados para conseguir este objetivo, presentando también los avances realizados en los últimos años. En este campo la ingeniería biomédica es clave, puesto que facilita la introducción de métodos técnicamente avanzados en entornos clínicos en los que la colaboración del médico es vital para lograr una mejora real en la calidad asistencial que recibe el paciente.

Los estudios de imagen que se pueden integrar en el entorno quirúrgico pueden adquirirse con anterioridad o durante el procedimiento. En el primer caso se suele emplear alguna de las muchas técnicas radiológicas

(CT, RM...) seleccionando la que muestre información más relevante para la aplicación. En el segundo caso la técnica de imagen más habitual es la ecografía, puesto que aunque no muestra mucho contraste entre los tejidos un ecógrafo es un dispositivo asequible y fácil de transportar que no emplea radiación ionizante para la obtención de imágenes.

El hecho de visualizar imágenes previas o actuales del paciente al realizar un tratamiento no parece muy novedoso, puesto que bastará con disponer de un monitor donde poder mostrarlas en el mismo entorno de tratamiento, ya sea un quirófano u otra localización. Lo que ha marcado una diferencia sustancial en los últimos años es la posibilidad de relacionar espacialmente la localización del paciente real con estos estudios de imagen. Esto es posible gracias al empleo de sistemas de posicionamiento, unos dispositivos que nos permiten obtener la posición tridimensional de objetos en el mundo real. Combinando estos sistemas con las imágenes podremos navegar en el paciente, relacionando las estructuras anatómicas reales en el momento del tratamiento con su posición sobre la imagen del paciente.

Como dispositivo de posicionamiento se puede emplear un brazo articulado en varios tramos en el que se puedan medir los ángulos entre ellos, de forma que a partir de estos datos se calcula la posición del instrumento situado en el extremo del dispositivo. La ventaja de esta solución es su robustez, pero a cambio tienden a ser voluminosos, pueden posicionar un único instrumento y presentan problemas de esterilización, por lo que su uso en aplicaciones clínicas se ha visto restringido. Las limitaciones de los brazos articulados se resuelven con el empleo de posicionadores ópticos o magnéticos. Los primeros consisten en dos cámaras mediante las que se detectan marcadores situados sobre el instrumental a posicionar. A partir de las imágenes de las cámaras, y tras un filtro paso banda que elimina la luz ambiente, se detectan los marcadores sobre la imagen de infrarrojo resultante. Los marcadores son normalmente esferas reflectantes, necesitando cada instrumento una configuración geométrica diferente para localizarlos de forma unívoca. En la siguiente figura se muestra a la izquierda un maniquí de cráneo de plástico con unas referencias (esferas reflectantes) que se emplearían para seguir al paciente si se moviera y un puntero para localizar posiciones anatómicas y relacionarlas con las de la imagen. A la derecha de la figura se puede ver una represen-

tación tridimensional obtenida a partir de un TAC del maniquí junto con la posición del puntero que obtendríamos del sistema de posicionamiento. Recuadrado en rojo se puede ver un ejemplo de sistema de cámaras comercial (Polaris de la casa NDI).

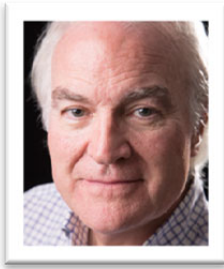


El requisito imprescindible de una línea visual directa entre cámara y marcadores ópticos es la principal desventaja de estos sistemas, y promovió el desarrollo de posicionadores alternativos. Los sistemas electromagnéticos detectan los instrumentos mediante un transductor que se sitúa dentro de un campo magnético de geometría conocida. No requieren visión directa entre el instrumento y el transductor, por lo que el principal motivo del interés que despiertan es una capacidad que no tiene ninguno de los anteriores: emplear instrumental flexible y posicionar instrumentos dentro del cuerpo humano.

Empleando cualquiera de los sistemas anteriores podemos conocer las posiciones del paciente o el instrumental de tratamiento. Si empleamos varias referencias espaciales que se puedan ver también en la imagen (denominados marcadores) podremos relacionar las coordenadas del escenario de tratamiento con el estudio de imagen. Una vez realizado este paso el cirujano podrá navegar visualizando la posición de un instrumento real sobre la imagen digital. En la siguiente figura se puede ver un caso de navegación en cirugía oncológica en el Hospital Gregorio Marañón en el que los cirujanos están comprobando la posición del instrumental respecto al estudio TAC del paciente. Este quirófano dispone de un navegador experimental mediante cámaras infrarrojas.



Las tecnologías descritas anteriormente están permitiendo llevar las posibilidades de las diferentes técnicas de imagen a escenarios de tratamiento donde hasta ahora todo dependía de la experiencia previa del clínico. Esto redundo tanto en una mayor precisión de los mismos como en un aumento de seguridad para el paciente. La disponibilidad del equipamiento necesario para navegación (sistemas de posicionamiento) y el desarrollo de programas de código abierto facilitan la investigación con estos dispositivos. Por este motivo multitud de grupos internacionales están explorando las posibilidades en diferentes escenarios de tratamiento: radioterapia, cirugía en diferentes especialidades (oncología, neurología, traumatología, cardiología...), ablación de lesiones, biopsias... Algunos de estos desarrollos están ya disponibles como productos comerciales accesibles a los usuarios clínicos, mientras que otros se encuentran en una fase muy avanzada de desarrollo. Los ingenieros biomédicos son un pilar fundamental en esta área, puesto que es vital no solamente proponer nuevas soluciones técnicas sino también integrarlas correctamente en entornos clínicos muy complejos, donde este tipo de profesionales se desenvuelven fácilmente gracias a su formación multidisciplinar.



Imágenes y reconocimiento de patrones para el diagnóstico hematológico

José Rodellar
Director del grupo Control, Dinámica y Aplicaciones
Profesor en la Universidad Politécnica de Catalunya

Las neoplasias hematológicas constituyen un grupo de enfermedades cancerígenas que afectan a la médula ósea, los ganglios linfáticos y la sangre. Entre ellas, cabe destacar las leucemias y los linfomas, enfermedades graves que ocurren en todas las etapas de la vida y cuya frecuencia aumenta con la edad. Su detección temprana y un inmediato tratamiento son claves para la supervivencia de los pacientes. La sangre que circula en los vasos sanguíneos (sangre periférica) contiene tres grupos de células: leucocitos (basófilos, eosinófilos, neutrófilos, monocitos y linfocitos), eritrocitos y plaquetas. Todas ellas se generan en la médula ósea a partir de la diferenciación y maduración de células madre. En el caso de los linfocitos, hay una fase de maduración adicional que tiene lugar en los ganglios linfáticos, donde estas células adquieren sus capacidades defensivas dentro del sistema inmunitario. En condiciones fisiológicas, hay un balance auto-controlado de este proceso conocido como hematopoyesis y en la sangre circulan células normales en las cantidades adecuadas para ejercer sus funciones. En situaciones anormales, pueden ocurrir alteraciones en el proceso, de forma que las células sufren mutaciones y proliferaciones descontroladas e invasivas (cáncer). Cuando este proceso ocurre con las células inmaduras en la médula ósea, éstas pasan masivamente a la sangre periférica desplazando a las células normales, produciendo las enfermedades conocidas como leucemias. Cuando el descontrol ocurre en los linfocitos del sistema linfático, se producen los denominados linfomas, que también se traducen en la presencia de células anormales en la sangre periférica.

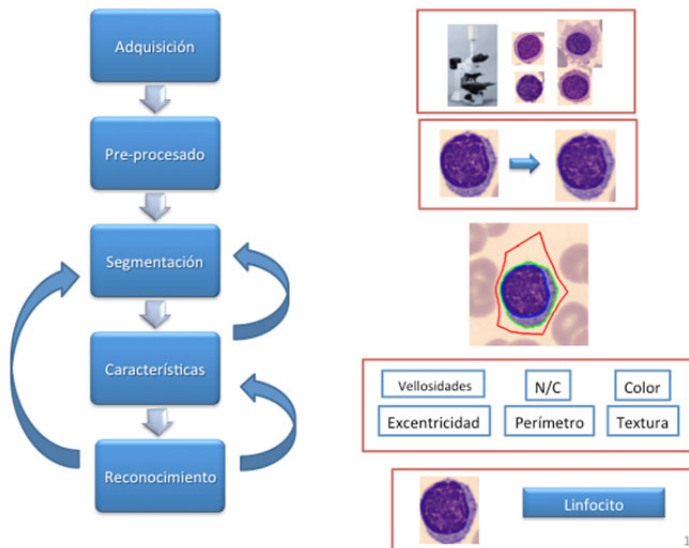
Dado que la sangre periférica es un fluido fácilmente accesible, la observación visual, a través del microscopio, es clave para una primera

detección de anomalías en las células circulantes. En la clasificación según la Organización Mundial de la Salud, la morfología celular se considera, junto a otras técnicas como el inmunofenotipo y la genética, esencial para el diagnóstico de enfermedades hematológicas. Los distintos tipos de células normales son relativamente fáciles de reconocer por su morfología. Sin embargo, las células malignas son más difíciles ya que sus diferencias morfológicas son sutiles y su reconocimiento exige gran experiencia. Aunque la morfología se usa rutinariamente en laboratorios clínicos, los cambios observados se describen en forma relativa y están sujetos a la interpretación con cierta subjetividad. No hay medidas objetivas estandarizadas que puedan definir variables citológicas relacionadas con la naturaleza y la severidad de la enfermedad.

El uso de sistemas automatizados, que combinan el procesamiento digital de imágenes de microscopio con algoritmos matemáticos de reconocimiento, puede ser una gran ayuda para el facultativo para mejorar y acelerar el proceso del análisis morfológico, añadiendo más precisión y fiabilidad y complementando la interpretación manual con medidas objetivas. En los últimos años ha ido aumentando significativamente el interés por este tipo de sistemas, tanto a nivel de la investigación sobre metodologías y tipos de células (enfermedades) a identificar, como a nivel de desarrollo de productos comerciales. En laboratorios clínicos avanzados se usan ya actualmente analizadores de imágenes que, mediante algoritmos, realizan una pre-clasificación automática de las células normales de la sangre, pero no son capaces todavía de reconocer con precisión suficiente las células malignas.

Las metodologías implicadas recorren el arco completo del tratamiento digital de imágenes ilustrado en los bloques de la figura que se presenta más abajo: (1) la adquisición mediante microscopio de imágenes obtenidas de frotis de pacientes y el pre-procesamiento; (2) la segmentación para separar las regiones de interés de la célula, generalmente el núcleo, el citoplasma y la región externa de la célula que puede permitir reconocer perfiles complejos como los que presentan ciertos tipos de células; (3) la extracción de características cuantitativas que describan los aspectos morfológicos cualitativos más relevantes para el citólogo del laboratorio: geometría, color y textura; (4) la selección de un número reducido de características que, manteniendo un nivel de descripción

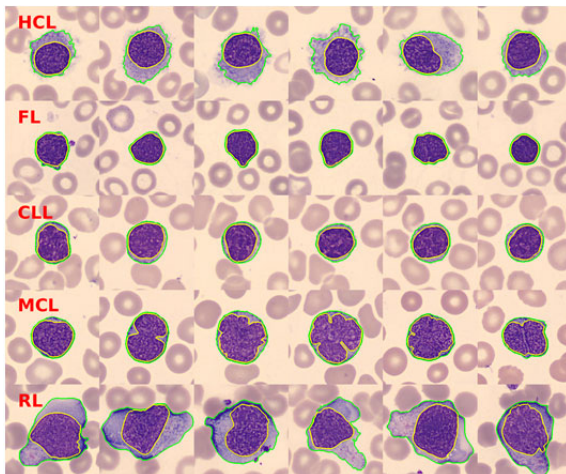
adecuado, reduzcan el volumen de cálculo de los algoritmos; y (5) la clasificación de las imágenes en los distintos grupos de células que corresponden a las patologías objeto de diagnóstico.



Desarrollar un sistema como éste supone un proyecto multidisciplinar que encaja perfectamente en el espíritu y en los retos de la ingeniería biomédica. En efecto, son diversas las herramientas matemáticas y de ingeniería que entran en juego. La segmentación utiliza técnicas de agrupación (*clustering*), lógica difusa, contornos activos, transformada *watershed*, entre otras, en diferentes espacios de color. La definición de características usa herramientas geométricas y estadísticas, transformada *wavelet*, morfología matemática para describir distribuciones de partículas en la imagen (granulometría), la teoría de la información para reducir la complejidad del problema, junto a otras técnicas que sería largo enumerar aquí. Por último, la clasificación es un problema bien conocido en el marco del denominado aprendizaje automático, con técnicas muy utilizadas en diversos campos como las conocidas máquinas de soporte vectorial. Finalmente, para que el proceso sea implementable, hay que traducir los pasos intermedios en algoritmos, con el consiguiente trabajo de programación y de integración.

Si en el párrafo anterior hemos mencionado la componente tecnológica, es claro que el desarrollo de un sistema como el descrito necesita la participación de un equipo médico, con especialistas en citología hematológica, quienes han de aportar el conocimiento de la morfología celular, definir los objetivos de diagnóstico y suministrar las imágenes obtenidas de pacientes que permitirán el desarrollo realista del sistema y su validación en condiciones de operación en un laboratorio hematológico. No hay que olvidar que el objetivo último es desarrollar herramientas de utilidad para el diagnóstico clínico.

A modo de ilustración, la figura final muestra resultados obtenidos con un sistema como el descrito anteriormente que se está desarrollando por un equipo conjunto de la Universidad Politécnica de Catalunya y del Hospital Clínic de Barcelona. Cada fila de la figura muestra la clasificación automática de imágenes de células obtenidas del frotis de un paciente individual tratado en el hospital y con diagnóstico confirmado en una enfermedad hematológica concreta. El sistema es capaz de reconocer correctamente las células correspondientes a dicha enfermedad.





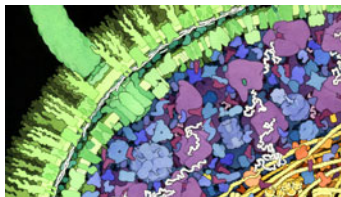
Visualizando máquinas macromoleculares

Carlos Óscar S. Sorzano
Director Técnico del Centro Instruct de Procesamiento de Imágenes
Profesor en la Univ. San Pablo – CEU

Nuestro cuerpo se compone de unos 80 billones de células ($8 \cdot 10^{13}$) y cada una de estas células contiene alrededor de 2.500 millones de proteínas ($2.5 \cdot 10^9$), un total de $2 \cdot 10^{23}$ proteínas (tenemos un millón de veces más proteínas en nuestro cuerpo que la edad del universo expresada en segundos), eso sin contar las proteínas de nuestras compañeras bacterianas que conviven pacíficamente, y a veces no tan pacíficamente, con nosotros (en nuestro propio cuerpo se estima que por cada célula humana hay otras 9 células de bacterias; tranquilo, las bacterias son mucho más pequeñas que nuestras propias células y llevamos millones de años aprendiendo a llevarnos bien).

De forma muy simplificada, podemos pensar que nuestras células se comportan como pequeñas unidades relativamente independientes en su funcionamiento aunque con una intensa comunicación con las células de su entorno, e incluso con células que se encuentran a grandes distancias (en términos celulares). En estas unidades independientes se realizan tareas muy básicas como utilizar compuestos orgánicos para transformarlos en energía, utilizar esa energía para realizar trabajos mecánicos y químicos, transportar moléculas de un sitio para otro, dividirse, controlar que todo está correctamente, emitir y recibir señales a su medio, migrar a una zona de interés o huir de una zona peligrosa, eliminar toxinas, luchar contra otras células no tan simpáticas, etc. A nivel de organismo, estos minijobs que realizan nuestras células son integrados en trabajos de más alto nivel que nos permiten cruzar la calle, hacer deporte, comer, dormir, pensar, hablar, etc.

Sin embargo, es fascinante pensar que todas nuestras actividades, en última instancia son posibles porque determinadas máquinas macromoleculares formadas en su mayor parte por proteínas están realizando correctamente su trabajo (y cuando no lo hacen podemos tener desde alteraciones leves hasta consecuencias terribles; por ejemplo, fallos en la construcción de cilios (el tubo que sale de la célula en la ilustración de abajo) en las células de nuestra retina pueden resultar en retinitis pigmentaria que dependiendo de la severidad puede ir desde una pérdida de visión lateral, pérdida de la visión nocturna o incluso pérdida de la visión).



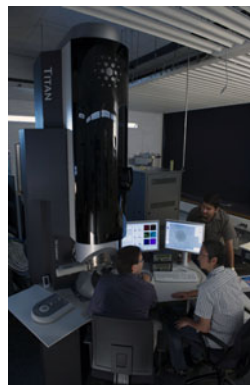
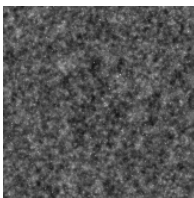
Y no solamente podemos tener problemas en la construcción de nuestras máquinas macromoleculares, sino que una vez construidas pueden tener un mal funcionamiento (estas máquinas se mueven, rotan y transportan cosas como lo hacen las máquinas que nosotros construimos) resultando de nuevo en algún tipo de enfermedad. Afortunadamente, nuestro cuerpo es bastante tolerante a fallos, siempre existen vías alternativas para conseguir la realización de un determinado minijob, y nuestras máquinas macromoleculares están continuamente siendo creadas y destruidas (al igual que nuestras células) para garantizar que aquellas que hayan sido mal formadas no consuman nuestros recursos y realicen incorrectamente su trabajo.

La mayoría de los fármacos que utilizamos en nuestra terapéutica habitual interaccionan con alguna máquina macromolecular, normalmente bloqueando su funcionamiento en algún punto: algunos analgésicos inhiben la transmisión de las señales responsables del dolor; algunos antibióticos interfieren con las máquinas que fabrican proteínas en las bacterias por lo que éstas se quedan sin máquinas moleculares para llevar una vida normal; algunos antivirales interfieren con la formación del vi-

rus maduro, de forma que una vez que una célula humana es infectada, los nuevos virus formados no pueden infectar a las células cercanas.

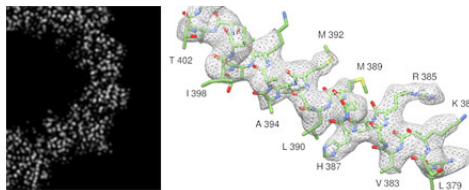
El estudio y la comprensión de cómo son y cómo funcionan todas estas máquinas macromoleculares, tanto las nuestras como las de nuestros patógenos es una actividad muy atractiva tanto desde el punto de vista de la ciencia básica como por sus aplicaciones en farmacia, medicina, biotecnología, etc. Y aún queda mucho trabajo por hacer en este respecto.

El microscopio electrónico es un dispositivo que permite obtener información sobre la estructura de las máquinas macromoleculares y su funcionamiento. Son equipos extremadamente caros (su precio puede llegar hasta 12M€) por lo que a nivel europeo se están concentrado estos equipos en unos pocos lugares. Las imágenes que adquieren son muy ruidosas y escasamente se llega a vislumbrar un objeto en el centro de la micrografía (en la figura más abajo, de 0.000275 mm de lado, se muestra la imagen que recoge el microscopio sobre un ribosoma, la máquina que fabrica proteínas a partir de las instrucciones codificada en ARN mensajero).



Los ingenieros, físicos y matemáticos deben establecer las ecuaciones que describen cómo se forman las imágenes en el microscopio a partir de la interacción del haz de electrones con la materia, y diseñar algoritmos de procesamiento de imágenes y datos que permitan extraer la escasa información presente en cada fotografía. Podemos pensar en cada micrografía como si fuera una “radiografía” de la máquina que estamos estudiando. Sin embargo, la situación no es tan sencilla. Debemos analizar entre 2 y 100 millones de este tipo de imágenes. Cada imagen proviene de una máquina diferente, aunque debemos suponer que todas son iguales entre sí, y si no lo son, distinguir cuáles no son iguales al resto. La primera dificultad es que, aunque se ha puesto todo el esfuerzo en preparar una solución pura de nuestro complejo macromolecular, puede haber contaminantes (es decir, la foto no corresponde a nuestra máquina, sino a otra) y con el poco con-

traste y el nivel de ruido de las fotografías es muy difícil saber si corresponde a nuestra máquina o no (más aún, si pensamos que es la primera vez que estudiamos este tipo de máquinas y no sabemos qué forma tiene). Además, estas máquinas son muy delicadas y pueden desensamblarse (con lo que sólo estaríamos viendo un trozo de la máquina), pegarse entre ellas (formando conglomerados de máquinas), o incluso estar en una posición diferente a la posición de las demás máquinas (si estaban moviéndose en el momento de “sacar la foto”, cada una de las máquinas estará en un estado distinto). Toda esta heterogeneidad debe ser resuelta por medios computacionales (en la figura de abajo se muestra un corte de un modelo de la cápsida de un virus obtenido a partir de imágenes de microscopía como las mostradas en la página anterior y un detalle del modelo atómico derivado del volumen de microscopía electrónica). Los algoritmos desarrollados deben ejecutarse de forma eficiente en un entorno de computación de altas prestaciones (grandes ordenadores equivalentes a varios cientos de los ordenadores que tenemos en nuestra casa).



Tanto la complejidad matemática como de implementación suponen un reto para los investigadores que están en la punta de lanza del desarrollo de toda esta tecnología. La recompensa, sin embargo, es grande tanto a nivel personal como tecnológico. Actualmente, se han llegado a ver máquinas macromoleculares a una resolución en la que casi se llegan a ver los átomos de la estructura. Con este tipo de estructuras la industria farmacéutica puede empezar a diseñar fármacos que interaccionen con los complejos de interés con una mayor afinidad (se necesitan menores dosis) y selectividad (tienen menos efectos secundarios). De hecho, varias empresas farmacéuticas ya han mostrado interés en explorar esta vía como una forma de abaratar el coste de desarrollo de un fármaco y aumentar la probabilidad de que el fármaco estudiado llegue finalmente a un producto comercial del que se beneficie la sociedad en su conjunto.



Imagen Molecular Preclínica

Juan José Vaquero
Dept. de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial
Universidad Carlos III de Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

La imagen molecular permite detectar y cuantificar procesos celulares a nivel molecular en vivo, de forma remota y no invasiva, y sin perturbar el sistema bajo estudio. La razón del éxito de su uso en investigación depende en gran medida de la buena aceptación que ha recibido en aquellos campos de la biología molecular en los que tradicionalmente se ha trabajado con métodos *in vitro* y en los cuales el salto a la técnica *in vivo* supone un avance importante.

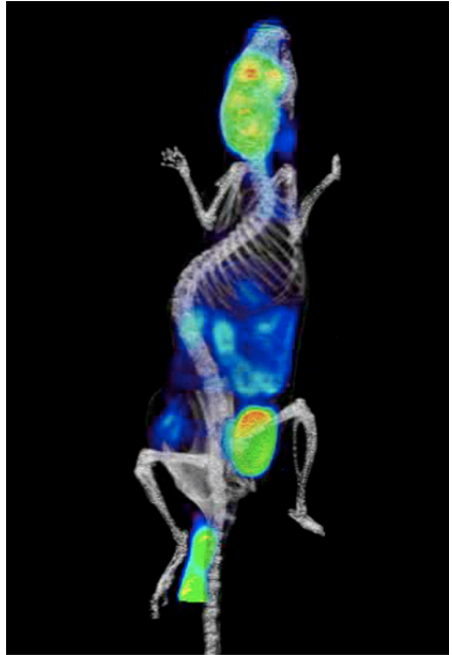
La imagen molecular ha cobrado un auge en los últimos años debido fundamentalmente a los avances biotecnológicos aplicados al diseño de contrastes selectivos para imagen y las innovaciones aparecidas en los instrumentos de imagen, circunstancias que han acelerado la transferencia de estas técnicas a la práctica clínica. De esta manera procedimientos que antes eran exclusivos de la imagen molecular preclínica (en modelos animales de laboratorio) están ya presentes en técnicas de amplio uso clínico en humanos como son la imagen de medicina nuclear (MN) o la imagen de resonancia magnética (IRM). Un ejemplo ilustrativo es la tomografía por emisión de positrones (PET); es una modalidad de la MN basada en la ^{18}F Fluor-deoxiglucosa (FDG), combinada con la tomografía de rayos X (CT). La visualización del aumento del metabolismo de este análogo de la glucosa como indicativo de un posible desarrollo tumoral es una técnica bien conocida y extendida en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. El atrapamiento celular que sufre este trazador (FDG) es consecuencia primero de la fosforilación por acción de la hexoquinasa, y segundo por su imposibilidad de proseguir en su ruta metabólica. Su atrapamiento y acumulación en las células aumenta su concentración en aquellos tejidos con mayor consumo energético, y este aumento es detectado por el sistema de imagen tomográfica (PET) en el que se ha

introducido al sujeto. Dado que es un hecho constatado de que la actividad enzimática de la vía glicolítica está aumentada en el tejido tumoral, y que además estas células pueden presentar un mayor número de transportadores de membrana para la glucosa consecuencia de la sobre expresión del gen que los codifica, hace que esta técnica sea muy sensible para detectar tejidos con tasas de metabolismo anormales. Si a esta sensibilidad se añade la exquisita resolución espacial del CT, resulta una herramienta de diagnóstico clínico y monitorización de la terapia de un valor excepcional para este tipo de patologías.

Sin embargo, aunque la técnica de formación de imagen utilizada en este ejemplo es conceptualmente sencilla, no está exenta de deficiencias que hacen necesario un constante desarrollo y evolución de los instrumentos de detección de la radiación así como de los algoritmos de reconstrucción de imagen y de los procedimientos para cuantificar las mismas. La investigación en esta área empieza con la tecnología de materiales que permiten construir detectores de radiación con mayor resolución y sensibilidad y con menor tamaño; estos detectores se conectan a sistemas electrónicos de procesamiento y adquisición de datos que trabajan con resoluciones de decenas de picosegundos y con un gran número de detectores trabajando simultáneamente, características ambas que ponen al límite las mejores tecnologías electrónicas de las que disponemos. Esta cantidad ingente de datos ha de ser procesada en tiempo real mediante complejos algoritmos que corrigen, reconstruyen y cuantifican las imágenes, y que utilizan las últimas técnicas de optimización algorítmica y de computación paralela y distribuida. En todos y cada uno de estos pasos es necesario invertir recursos para optimizar el proceso y conseguir instrumentos más sensibles, con mayor resolución, más fáciles de manejar y con menores costes de fabricación y mantenimiento.

Otra de las claves fundamentales del éxito de la imagen molecular y su traslación a la práctica clínica radica en la capacidad de desarrollar sondas (trazadores) de gran especificidad y métodos de amplificación para los casos en los que la sensibilidad sea baja. Estas aportaciones de la biología molecular han permitido mejorar considerablemente la calidad de las imágenes obtenidas a partir de modelos preclínicos desarrollados en pequeños animales (ratón y rata principalmente). El mayor potencial de esta tecnología proviene de la imagen multimodalidad, que combina

información de más de una técnica de imagen y explota las posibles sinergias entre ellas al integrar en una sola imagen “forma y función”, como se ha descrito en el ejemplo anterior. En la siguiente figura se muestra una imagen 3D multimodal de un ratón: la imagen anatómica es una tomografía de rayos X (CT, en gris), y se representa fusionada con una imagen funcional de tomografía por emisión de positrones (PET, en color), que visualiza los tejidos con un metabolismo elevado. El principal argumento a favor de estos sistemas de imagen multimodal es la posibilidad de hacer las exploraciones intrínsecamente registradas

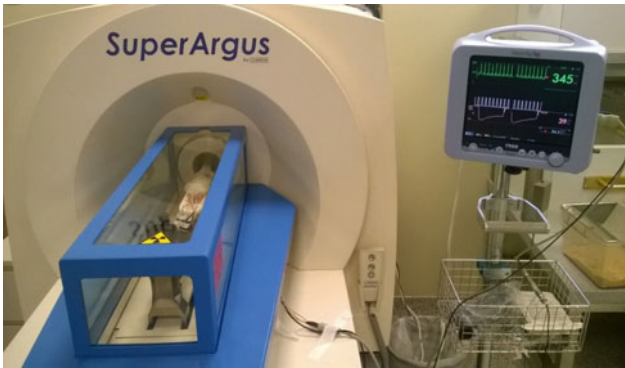


(tal y como se muestra en la imagen) en un tiempo reducido, y sin necesidad de mover el animal entre diferentes equipos. De todas las posibles combinaciones las más interesantes son la tomografía por emisión de positrones combinada con imagen de resonancia magnética (PET/IRM), y la tomografía por emisión de positrones y tomografía de rayos X (PET/CT), si bien esta última es la más extendida por su mejor accesibilidad en cuanto a costes y facilidad de manejo.

El perfil de los investigadores que trabajan en este área es muy variado: ingenieros y físicos cuyas investigaciones se centran en el desarrollo de nuevos dispositivos detectores de radiación y sistemas electrónicos de alta velocidad; radioquímicos, bioquímicos y farmacéuticos que junto con biólogos moleculares identifican nuevas dianas y sintetizan los trazadores necesarios para marcarlas y hacer posible su visualización; matemáticos especialistas en la reconstrucción, análisis y cuantificación y procesos de análisis y extracción de información de las imágenes 3D y 4D que se obtienen de los sistemas; médicos y cirujanos que participan en el diseño experimental y en la interpretación de los resultados; y psicólo-

gos y psiquiatras que hacen de la imagen molecular su principal herramienta de trabajo en investigación.

Actualmente hay una intensa actividad de investigación centrada en el desarrollo de escáneres de imagen molecular preclínicos para su uso en investigación sobre modelos animales, y en España se han completado una serie de prototipos que han sido transferidos a la industria (la imagen de la inferior muestra un ejemplo de ello), y que han permitido instalar laboratorios tecnológicamente avanzados y competitivos a nivel europeo.



Algunos de estos laboratorios disponen además de unidades de síntesis de trazadores donde se diseñan y prueban nuevas sondas moleculares con especificidad muy alta para determinadas aplicaciones, como pueden ser el estudio de enfermedades infecciosas, alteraciones neurodegenerativas o investigaciones sobre el neurodesarrollo embrionario.

Si aceptamos que el futuro de la práctica médica es la medicina personalizada, la imagen molecular va a ser necesariamente uno de los pilares en los que se va a basar tanto el diagnóstico como el tratamiento, y la imagen molecular preclínica será sin duda uno de los instrumentos más eficaces para ayudar a la traslación de los resultados de la investigación básica a la práctica clínica. El desarrollo de sistemas de imagen molecular preclínicos con mejor resolución y mayor sensibilidad seguirá siendo en nuestro país un área en la que la investigación y desarrollo ofrecerá oportunidades para la introducción de innovaciones y el desarrollo de nuevos modelos de negocio competitivos.

